

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-194393
 (43)Date of publication of application : 29.07.1997

(51)Int.CI.	A61K 45/00 A23L 1/305 A61K 38/00 // A61K 39/00
-------------	---------------------------------------------------------

(21)Application number : 08-008223	(71)Applicant : MEIJI MILK PROD CO LTD
(22)Date of filing : 22.01.1996	(72)Inventor : KANEKO TETSUO NOZAKI YUKA ISHIGURO YUKIKO KUWATA TAMOTSU

(54) INDUCTION OF IMMUNOLOGICAL TOLERANCE, IMMUNOLOGICAL TOLERANCE INDUCING FOOD KIT AND IMMUNOLOGICAL TOLERANCE INDUCER KIT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To effectively induce a mammalian immunological tolerance state so as to prevent/treat various kinds of allergic reactions such as food allergy and a crisis of an immunological rejection in organ transplantation, by making a mammal not take a lipophilic component and an antigen at the same time.

SOLUTION: A mammal is made not to take (A) a lipophilic component (A1) such as various animal fats including a fish oil, a vegetable fat, a phospholipid, oily vitamins, etc., or a substance (A2) containing the component A1 and (B) an antigen (e.g. a protein, a peptide, a food and a pollen comprising the protein, etc., as a constituent component) at the same time. For example, the amount of the component A taken is adjusted to 0.1g per mammalian weight within four hours before intake of the component B and within two hours after the intake of the component B.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-194393

(43)公開日 平成9年(1997)7月29日

(51)Int.Cl.*	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00			A 6 1 K 45/00	
A 2 3 L 1/305			A 2 3 L 1/305	
A 6 1 K 38/00			A 6 1 K 39/00	A B C Z
// A 6 1 K 39/00	A B C		37/02	

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 14 頁)

(21)出願番号	特願平8-8223	(71)出願人	000006138 明治乳業株式会社 東京都中央区京橋2丁目3番6号
(22)出願日	平成8年(1996)1月22日	(72)発明者	金子 哲夫 東京都東村山市栄町1-21-3 明治乳業 株式会社栄養科学研究所内
		(72)発明者	野崎 由佳 東京都東村山市栄町1-21-3 明治乳業 株式会社栄養科学研究所内
		(72)発明者	石黒 友紀子 東京都東村山市栄町1-21-3 明治乳業 株式会社栄養科学研究所内
		(74)代理人	弁理士 平木 祐輔 (外1名) 最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫寛容を誘導する方法、免疫寛容誘導食品キットおよび免疫対応誘導剤キット

(57)【要約】

【解決手段】脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を、抗原と同時に哺乳動物に摂取させないことを特徴とする哺乳動物に対する免疫対応の誘導方法、ならびに脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成される免疫対応誘導食品キット及び免疫対応誘導剤キット。

【効果】免疫寛容を効果的に誘導することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を、抗原と同時に哺乳動物に摂取させないことを特徴とする、哺乳動物に対する免疫寛容の誘導方法。

【請求項2】 脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を、抗原の摂取前4時間以内、摂取後2時間以内に哺乳動物に摂取させないことを特徴とする、哺乳動物に対する免疫寛容の誘導方法。

【請求項3】 抗原の摂取前4時間以内、摂取後2時間以内における、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下とすることを特徴とする、哺乳動物に対する免疫寛容の誘導方法。

【請求項4】 脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導食品キット。

【請求項5】 脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、該抗原含有調製物の摂取時より起算して、前4時間以内、後2時間以内における脂溶性成分の摂取量が、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下であることを満足する抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導食品キット。

【請求項6】 脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導剤キット。

【請求項7】 脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、該抗原含有調製物の摂取時より起算して、前4時間以内、後2時間以内における脂溶性成分の摂取量が、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下であることを満足する抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導剤キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アレルギー反応や免疫学的拒絶反応の発症を予防・治療する方法に関し、特に抗原の摂取や吸引、あるいは経皮的な接触によって誘発される食物アレルギーや花粉アレルギー、あるいは蜂アレルギー、塗かぶれ等の各種のアレルギー反応や、臓器移植の際の免疫学的拒絶反応の発症を、免疫寛容の効果的な誘導に基づいて予防・治療する方法、ならびにそれに用いる食品および薬剤に関する。

【0002】

【従来の技術】アレルギーの再発を予防する基本対策は、アレルゲンの暴露を回避することである。たとえば、食物アレルギーにおいては、アレルゲンを含む食品を食べない、あるいはその摂取量を控えるとか、十分な加熱によってアレルゲン性を減弱させるなどの対策がとられる。また、花粉アレルギーにおいては、マスクや保護メガネを着用したり、花粉の飛散量が多い時の外出を控えるといった対策が最も簡単で、かつ効果的である。

これらの基本対策は、日常生活の中で行われている。しかし、これらの対策は、アレルギー症状の再発を防止するものであって、自然寛解に期待する場合はあるものの、根本的な治療を目的とした手段ではない。

【0003】近年、家系的にアレルギーのハイリスク児を対象として、乳たん白質の部分分解ペプチドを窒素源とする母乳代替ミルクがアレルギーの発症予防を目的として市販されている。しかし、通常のミルクまたは乳製品に切り替えた後も、牛乳アレルギーが発症しにくいたる根柢に乏しいことから、これらのミルクも単なる抗原回避のための一選択肢に過ぎないことは明らかである。

10 【0004】これに対し、免疫寛容状態の誘導は、期待する効果を少なくとも免疫学的な機序で説明できる治療または予防方法である。これらの方法として、減感作療法や経口寛容が知られており、これまでにも実際に行われている。経皮的な減感作療法を治療に応用した報告がいくつかある。ワーナーらは、ダニ抗原調製物を用いて減感作療法を行い、吸入性ダニ抗原に誘発される遲発型喘息反応が抑制されたと報告している (Warner, J.O. et al.: Lancet, 2: 912 1978)。また、ノーマンらは、ブタクサ花粉の主要抗原である抗原IgE の尿素変性物を用いて減感作療法を行い、開花期に IgE 抗体産生の増加が抑制されることを認めた (Norman, P.S. et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 66: 336 1980)。

【0005】食物アレルギーの療法に経口的な減感作療法を行った例として、バトリアルカの報告がある (Patriarca, G. et al., eds: Food Allergy, Milano, Masson Italia: pp131 1979)。彼らは、牛乳、卵または果物にアレルギーを示す患者に、1回1μgの投与量から始め、その後1.5倍づつ倍増し、最終的には10gの投与に成功したことを報告している。シェナッサらは、ビーナッツアレルギー患者の減感作療法を報告している (Shenassa, M.M. et al.: J. Allergy Clin. Immunol., 75: 177 1 1985)。しかし食物アレルギーの場合、疾患の原因がそもそも同じルートを経由した抗原であることや、極微量の抗原によっても重篤な症状に陥ることが多いことから、特異的経口減感作療法を用いて、アレルギー反応を起こすことなく治療することは、少なくとも未処理の抗原のままでは危険が多く、難しいと考えられる。

【0006】最近、経口免疫寛容は、自己免疫疾患の有効な治療法として注目されている。トレンサムらは、慢性関節リウマチ炎患者の治療例を報告している (Trentham, D.E. et al.: Science, 261: 1727 1993)。患者に、0.1～0.5mgのニワトリII型コラーゲンを90日間、合計33mg摂取させたところ、リウマチ炎の症状が減弱し、28人中4人が完治した。またワイナーらは、多発性硬化症患者を対象とした臨床成績を報告している (Weiner, H.L. et al.: Science, 259: 1321 1993)。彼らは、患者にミエリン塩基性たん白質を含むウシミエリン抗原を1

20

30

40

50

日300 mg、1年間投与した。全体としては、有意な効果はなかったが、特定の集団については効果が認められた。

【0007】予防を目的とした寛容誘導の従来技術としては、漆かぶれの予防に関するインディアン (Dakin, R.: Am.J.Med.Sci., 4:98 1829) や漆職人の生活習慣がよく知られている。彼らは、子供に漆を食べさせると、後に漆かぶれにくくなることを先祖から教えられており、継承している。

【0008】経口免疫寛容の現象を科学として初めて研究し、報告したのは、ウェルズらである (Wells, H.G. et al.,: J.Infect.Dis., 8:66 1911)。彼らは、未感作のモルモットに卵白アルブミンを食べさせると、その抗原を用いてアナフィラキシー反応が誘発できないことを示した。ハンソンらは、卵白アルブミン高応答性系統のマウスに、卵白アルブミンの水溶液を単回、および複数回胃内投与した後、水酸化アルミニウムゲルをアジュバントとして、同抗原を腹腔免疫した (Hanson,D.G. et al.,: J.Immunol., 123: 2337 1979)。その結果、血清の抗-卵白アルブミン抗体、およびレアギン抗体の產生がほぼ完全に抑制されたと報告している。

【0009】経口免疫寛容を誘導する抗原は、食物抗原に限定されない。アラマキらは、マウスにブタクサの花粉抽出物を経口投与後、同抗原をアジュバントとともに追加免疫したところ、特異 IgE 抗体の產生が抑制されたことを報告している (Aramaki,Y. et al.,: Immunol.Lett. 40:21 1994)。石井らは、水酸化アルミニウムをアジュバントとして、モルモットにダニ抽出液を非経口的に免疫した後、経口的に1週間投与したところ、ダニ吸入誘発試験での閾値とヒスタミン吸入閾値が上昇し、経口減感作効果を認めたと報告し、経口減感作療法が花粉アレルギーに対しても有効であろうと考察している (Ishii, A. et al., Int.Arch.Allergy Appl.Immunol., 94:2 88, 1991)。

【0010】経口免疫の誘導のされ易さには、動物の種類によって差があるといわれている。これまでの報告によると、反芻動物やウサギ、モルモットは誘導されにくく、マウスやラットなどの齧歯類は誘導され易いとされている。ヒトにおいても経口寛容が成立する可能性は、コーレンプラットらや、ローニーが示唆している (Korenblatt,P.E. et al.,: J.Allergy, 41: 226 1968; Lowney,E.D.,: J.Invest.Dermatol., 512:411 1968)。最近ハズビーラは、ヒトが通常食さないたん白質として、スカシ貝ヘモシアニン0.5 gをボランティアに摂取させ、その後皮下免疫したところ、免疫寛容が少なくともTリンパ球においては誘導されうることを示した (Husby,S. et al.,: J.Immunol., 152:4663 1994)。

【0011】以上の例では、抗原は偶然にも全て水溶液として与えられているが、その根拠は何も述べられていない。抗原以外に他の成分を加えた試験群との比較がな

されていないことから、水溶液として与えたことが意図的な選択でないのは明白である。

【0012】一般的に、免疫応答を誘導する性質が強い抗原ほど、免疫寛容を誘導する性質も強いことが知られている。このため、寛容を誘導する目的に用いられる抗原（寛容原）は、多くの場合、未分解のものである。これに対し、榎本ら（特開平5-5000号）や、ドミニク・シャルル・アンデ・ベリラ（特開平7-101873号）は、牛乳アレルギーの発症予防におけるたん白質加水分解物の利用を提唱している。たとえば榎本らは、分子量1万以下のカゼイン分解ペプチドや乳清たん白質分解ペプチドを含む固体飼料をマウスに与えた。その後、それらたん白質の未分解物をフロインドのアジュバントとともに腹腔に追加免疫したところ、ペプチド不含のイオン交換水を与えていた群に比較して、特異抗体の產生が有意に低いことを認めた。分子量が1万以下のたん白質部分分解ペプチドは、抗原性がある程度低減されている一方で、寛容誘導能は保持されているため、アレルギー防御機構を十分活性化できる食品素材として有用であるとしている。

【0013】しかし、榎本らの成績では、たん白質の部分分解物がペプチドの前投与によって誘導したとする寛容が、元の未分解たん白質をその後に摂取させた場合に対しても有効であることは一切示されていない。同様のことは、寛容誘導抗原として未分解のたん白質を与えた比較群についてもいえる。この成績にはそもそも、未分解のたん白質を与え続けたことによって、特異抗体の產生が誘導されたとする比較群が含まれていないことに問題がある。

【0014】経皮的な特異的減感作療法を（食物や花粉、ダニ、家塵などによって引き起こされる）アレルギーの有効な対症療法とする報告が多いが、原因物質を注射するためショックや喘息、発熱などのアレルギー症状を誘発する危険性が高い。そこで、重合や変性などによってアレルゲン性を減弱したものを注射することが試みられているが、これらの作用を完全に回避するには至っていない。

【0015】経皮的減感作療法の最大の問題点は、治療が数ヶ月以上の長期に及ぶ取り組みであることや、少なからぬ苦痛を伴うことである。このため、治療のための努力は長続きせず、途中で断念してしまう場合が極めて多い。加えて、乳幼児を含めた低年齢層の療法として処方するには、心的にも難しい要素が多くなる。またこうした特性の故に、治療を目的とする場合はともかく、不確定要素の多い予防を目的とするとなると、その逐次の効果を実感できないだけに、敬遠されがちである。

【0016】こうした問題点を抱える経皮的特異減感作療法に代わる手段として、経口減感作療法が最近注目されている。経口減感作療法は、注射の苦痛を伴わない利点があり、早くから花粉やダニのアレルゲンの治療に応

用され、効果もある程度認められている。そのため、各種のアレルギー疾患の根本的な予防や治療において、有用な手段となりうるであろうと期待されている。

【0017】しかし、食品アレルギーの場合、疾患の原因がそもそも摂取した抗原であるため、経口免疫寛容を用いて、アレルギー反応を起こすことなく治療するのは難しいと考えられる。また、動物実験の多くは、特異抗体の産生や遲延型反応の抑制効果を認め、寛容が誘導されることを報告しているが、ヒトへの応用となると、逆に感作を成立させたり、アレルギー症状を誘発する危険性が多分にあり得ることを考慮すると、有効な手段になる得るであろうとの期待にとどまっているのが実状である。

【0018】経口減感作療法が、花粉やダニのアレルギーの治療において常に奏効するとは限らないことや、食物アレルギーの発症予防における応用が躊躇されている最大の理由は、摂取抗原によって誘導される寛容とアレルギーという全く相反する現象の選択が、一体何によって決定されるのかという機序が明らかでなかったためである。

【0019】

【発明が解決しようとする課題】従って、本発明の課題は、摂取抗原によって誘導される寛容またはその阻害の機序を明らかにし、その機序に基づいて、アレルギー反応を起こすことなく免疫寛容を誘導する方法を確立するとともに、免疫寛容を誘導する食品および薬剤を提供することである。

【0020】

【課題を解決するための手段】上記課題に鑑み鋭意研究の結果、本発明者らは、脂溶性成分の摂取が免疫寛容の誘導を著しく阻害していることを発見するに至った。しかも、これまでの報告と異なり、抗原の再暴露を、摂取という粘膜を介した実際の経路において評価し、寛容を効果的に誘導できることを確認した。この知見を得た結果、これまで抗原の経口投与によって誘導が困難であった特異抗体の誘導が可能となったことを受けて、まず、免疫寛容の誘導をより実際的な角度から評価・確認する方法を新規に確立した。この方法を用いて、上記知見の検討を重ねた結果、免疫寛容を誘導するためには、抗原の摂取から一定時間以内に脂溶性成分の摂取を避けること、および摂取量を一定量内に制限することが必須であることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0021】即ち、本発明は、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を、抗原と一緒に、好ましくは抗原の摂取前4時間以内、摂取後2時間以内に哺乳動物に摂取させないことを特徴とする、哺乳動物に対する免疫寛容の誘導方法である。また、本発明は、抗原の摂取前4時間以内、摂取後2時間以内における、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下とすることを特徴とする、哺乳動物

に対する免疫寛容の誘導方法である。

【0022】さらに、本発明は、脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導食品キットおよび免疫寛容誘導剤キットである。さらにまた、本発明は、脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、該抗原含有調製物の摂取時より起算して、前4時間以内、後2時間以内における脂溶性成分の摂取量が、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下であることを満足する抗原不含調製物とから構成される免疫寛容誘導食品キットおよび免疫寛容誘導剤キットである。

【0023】以下、本発明を詳細に説明する。本発明では、哺乳動物に抗原を摂取させた時における、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を低く抑えることにより、免疫寛容を誘導する。具体的には、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下、好ましくは0.05g以下とし、特に好ましくは、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を摂取させない。

【0024】また、好ましくは、抗原の摂取前4時間以内、特に8時間以内、摂取後2時間以内、特に4時間以内における、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を低く抑えることにより、免疫寛容を誘導する。この場合においても、当該時間内における脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質の摂取量を、哺乳動物の体重kg当たり0.1g、好ましくは0.05g以下とし、特に好ましくは、脂溶性成分または脂溶性成分を含有する物質を摂取させない。

【0025】本発明における脂溶性成分とは、アセトンやエーテル、あるいはクロロホルム-メタノール混合液など、有機溶剤に溶解するが水には溶解しない性質を有するものをいい、魚油を含む各種の動物性脂肪や植物性脂肪をはじめ、リン脂質や油性ビタミン類などがこれらに含まれる。これらの脂溶性成分は、通常、生物体をはじめ、様々な天然物の構成成分として存在するが、それより分画、濃縮、あるいは精製されたり合成されたりする場合もある。

【0026】本発明における抗原とは、非自己として認識され、自己と区別される性質を有する成分、およびその成分を含有する物質の総称をいう。例えば、身近な物としては、たん白質やペプチド、およびそれらを構成成分とする食物や花粉などを挙げることができる。ペプチドは、たん白質の加水分解物でもよく、合成品でもよい。また、たん白質は遺伝子操作によって得られたものでもよい。

【0027】これらの抗原は、脂溶性成分が除去されている方が好都合であるが、上記条件を満たす範囲となるように脂溶性成分の含有量が低減されていれば、必ずしも精製する必要はない。本発明による免疫寛容の誘導方法は、経口摂取によって行うことができるため、経皮的

減感作療法のような苦痛を伴うことがなく、簡便に実施することができる。このような免疫寛容の誘導方法は、食物アレルギーや花粉アレルギー等の各種のアレルギー疾患の予防や治療、および臓器や組織の移植における拒絶反応を減弱する上で、極めて有用である。なお、免疫寛容の誘導に係る本発明の方法は、ヒト以外の哺乳動物を対象とする。

【0028】次に、本発明の免疫寛容誘導食品キットおよび免疫寛容誘導剤キットについて説明する。本発明の免疫寛容誘導食品キットは、脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分の含有量の少ない、または脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成される。抗原含有調製物は、抗原を含有し、かつ脂溶性成分を含まないものであればいかなるものであってもよく、抗原の種類も特に限定はされない。

【0029】このような抗原含有調製物としては、例えば、牛乳たん白質、卵白、大豆たん白質などに代表される食物たん白質の単離物をはじめ、花粉やダニ、家畜等からのたん白質抽出物、およびそれらの加熱変性物や部分加水分解物、あるいは合成ペプチドやそれらの混合物が挙げられる。さらに、適当な糖質やビタミン類、および電解質を強化した栄養組成物であってもよい。これらの抗原含有調製物は、必ずしも単離物や精製物である必要はなく、脂溶性成分の含有量が本発明の条件を満たす範囲となるように除去されなければよい。従って、遠心分離を繰り返し、乳脂肪を十分除去した脱脂乳や、卵黄の混入を十分避けて調製した卵白、あるいはこれらの混合物であってもよい。

【0030】抗原不含調製物は、抗原を含まず、かつ脂溶性成分の含有量が少ないと、脂溶性成分を含まないものであればいかなるものであってもよい。脂溶性成分の具体的な含有量は、上記抗原含有調製物の摂取時より起算して、前4時間以内、好ましくは8時間以内、後2時間以内、好ましくは4時間以内における脂溶性成分の摂取量が、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下、好ましくは0.05g以下となるような量である。

【0031】このような抗原不含調製物は、抗原含有調製物の摂取によって免疫寛容を誘導する際、事前に摂取した食品の脂溶性成分の影響を回避するとともに、栄養を補給し、空腹を満たす役割を有し、例えば、上記の条件を満たす飲料水や通常の食品または飼料、あるいはアミノ酸混合物の水溶液、水溶性ビタミン溶液、電解質補給液、糖質補給液などが該当する。

【0032】この免疫寛容誘導食品キットを使用するには、少なくとも前4時間以内に脂溶性成分含有食品を摂取した場合には、まず抗原不含調製物を摂取する。乳児の場合には空腹を満たすことができる。脂溶性成分含有食品の摂取時より4時間以上、好ましくは8時間以上経過した随意の時に抗原含有調製物を摂取する。抗原含有調製物の摂取時より起算して、それ以後の少なくとも2

時間以内、好ましくは4時間以内は、脂溶性成分含有調製物の摂取を避けるか、あるいは抗原不含調製物を代替として摂取する。この処置以降は、脂溶性成分含有食品の摂取が可能である。乳児では、母乳の授乳が可能である。母乳が与えられない場合には、市販のアレルギー疾患用ミルクの授乳が可能である。

【0033】これを1サイクルとして、ある期間継続的または断続的に実施する。抗原の摂取量と所要期間には個体差があり、一概に特定することは難しいが、免疫学的な手法によって寛容の成立が十分確定できるまで実施する。当然のことではあるが、寛容が誘導されるまでの期間、対象となる抗原の暴露は回避し続けなければならない。このように本発明の免疫寛容誘導食品キットを使用することにより、効果的に免疫寛容を誘導することができる。

【0034】本発明の免疫寛容誘導剤キットも同様に、脂溶性成分を含まない抗原含有調製物と、脂溶性成分の含有量の少ない、または脂溶性成分を含まない抗原不含調製物とから構成され、経口的に摂取することができる。抗原含有調製物は、抗原を含有し、かつ脂溶性成分を含まないものであればいかなるものであってもよく、抗原の種類も特に限定はされない。このような抗原含有調製物としては、例えば上記免疫寛容誘導食品キットの抗原含有調製物と同様のものを用いることができる。

【0035】抗原不含調製物は、抗原を含まず、かつ脂溶性成分の含有量が少ないと、脂溶性成分を含まないものであればいかなるものであってもよい。脂溶性成分の具体的な含有量は、上記抗原含有調製物の摂取時より起算して、前4時間以内、好ましくは8時間以内、後2時間以内、好ましくは4時間以内における脂溶性成分の摂取量が、哺乳動物の体重kg当たり0.1g以下、好ましくは0.05g以下となるような量である。

【0036】このような抗原不含調製物としては、例えば、上記の条件を満たすアミノ酸混合物の水溶液、水溶性ビタミン溶液、電解質補給液、糖質補給液及びこれらの各種混合溶液などが挙げられる。剤型は液体のほかに、粉末、タブレット、カプセル等、特に限定されない。この免疫寛容誘導剤キットを、上記免疫寛容誘導食品キットと同様の方法によって使用することにより、効果的に免疫寛容を誘導することができる。

【0037】本発明の免疫寛容誘導剤キットは、毒性が全くないか、または極めて低く、後述する実施例9のキットA 1,000mg/日及びキットB 1,000mg/日をマウス(6週齢の雌 ddY、日本S L C から購入後、自家繁殖)に対して強制経口投与したが、急性毒性は全く認められなかった。

【0038】

【実施例】以下、実施例により本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、以下の実施例では、抗原として牛

9
乳たん白質、脂溶性成分として食物油脂を用いているが、本発明における抗原は牛乳たん白質に限定されるものではなく、また脂溶性成分も食物油脂に限定されるものではない。

【0039】〔実施例1〕マウス（6週齢の雌 ddY, 日本SLCから購入後、自家繁殖；以下同じ。）に摂取させる試料溶液として、以下の3種類を調製した。

w液：イオン交換水

a液：乳清たん白質の12.5%水溶液

e液：乳清たん白質12.5%と大豆油1%を含む乳化液
【0040】各群5匹のマウスからなる3群（W, A, E群）に、飲料水として、対応するアルファベットの試料溶液を14日間自由摂取させた。この間、1匹のマウスが1日に摂取する試料は、平均して5mlであった。15日目に、乳清たん白質0.1%の生理食塩水溶液1容とフロインドの完全アジュvant 1容とからなる乳化液0.1mlを、マウスの腹腔に免疫した。29日目に、フロインドの不完全アジュvantを用いて、同様に免疫した。試料溶液の摂取開始日より起算して36日目に尾静脈より採血し、ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assay)法で、血清中の抗-乳清たん白質抗体価を測定した。

【0041】測定結果を、図1のグラフに示す。非経口的に乳清たん白質を免疫した場合、予め同一のたん白質を水溶液で摂取させておいたA群では、特異IgGとIgE抗体価は、抗原不含のイオン交換水を摂取させたW群に比して有意に低かった。A群では、摂取した乳清たん白質によって、非経口免疫に対する寛容が誘導されていた。

【0042】一方、油脂とともに乳清たん白質を予め摂取させたE群では、特異IgGとIgE抗体価は、抗原不含のイオン交換水を与えたW群とほぼ等しく、A群に比して有意に高値であった。E群では、免疫寛容の抑制が認められた。これらの結果から、脂溶性成分の摂取は、経口抗原による免疫寛容の誘導を抑制し、その後の非経口免疫に対する免疫応答を維持することが示された。

【0043】〔実施例2〕マウスに摂取させる試料溶液として、以下の5種類を調製した。

w液：イオン交換水

a液：乳清たん白質の0.5%水溶液

e液：乳清たん白質0.5%と大豆油1%を含む乳化液

c a液：カゼインの0.5%水溶液

c e液：カゼイン0.5%と大豆油1%を含む乳化液

【0044】各群5匹のマウスからなる5群（W, A, E, CA, CE群）に、飲料水として、対応するアルファベットの試料溶液を14日間自由摂取させた。摂取開始日より起算して8, 15, 22, 36, 57日目に尾静脈より採血し、血清中の抗-乳清たん白質抗体価および抗-カゼイン抗体価をELISA法で測定した。

【0045】測定結果を、図2のグラフに示す。たん白質を水溶液で与えたA群とCA群の血清特異抗体は、抗

原不含のイオン交換水を与えたW群の血清特異抗体と同様に、57日目まで検出されなかった。一方、抗原を乳化液として油脂とともに与えたE群およびCE群では、15日目以降になると、明らかな抗体産生が認められるようになった。このように、脂溶性成分の摂取は、経口抗原による免疫寛容の誘導を抑制し、その後の経口的再刺激に対する免疫応答を維持することが示された。また、脂溶性成分のこの作用は、抗原の高次構造の違いに関係なく発揮されることが示された。

10
【0046】〔実施例3〕マウスに摂取させる試料溶液として、以下の4種類を調製した。

w液：イオン交換水

f液：育児用調製粉乳（FK-P, 明治乳業）の12.5%溶液

h a液：分子量1万以下の乳清たん白質トリプシン水解物12.5%を含む水溶液

h e液：分子量1万以下の乳清たん白質トリプシン水解物12.5%と大豆油1%を含む乳化液

【0047】h a液およびh e液におけるトリプシン水解物は、以下のようにして調製した。分離乳清たん白質（Davisco International Inc., USA）の5重量%水溶液50kgを調製し、45°Cに加熱後、3N水酸化ナトリウムによってpH8.0とした。これにブタトリプシン（PTN 6.0S, NOVO, デンマーク）を基質に対し1重量%添加し、pH8.0、45°Cで攪拌しつつ3時間酵素反応を行った。反応終了後、3N塩酸を用いてpH7.0に調整し、プレート式熱交換機による120°C15秒間の瞬間加熱を行い、酵素を失活した。この酵素分解液を分画分子量1万の限外濾過膜を使用した濾過装置にかけ、透過液を凍結乾燥し、

30 分子量1万以下の乳清たん白質トリプシン水解物を得た。

【0048】各群5匹のマウスからなる3群（W, H A, HE群）に、飲料水としてf液を14日間自由摂取させた。15日目より14日間、各群に対応するアルファベットの試料溶液を自由摂取させた。f液摂取開始日より起算して8, 15, 22, 29, 43, 64日目に尾静脈より採血し、血清中の抗-乳清たん白質抗体価をELISA法で測定した。

【0049】測定結果を、図3のグラフに示す。調製粉乳溶液の摂取を中止した後の特異抗体価は、トリプシン水解物を油脂とともに摂取させたHE群では、64日目にやや低下した。一方、トリプシン水解物を水溶液として与えたHA群と、抗原不含のイオン交換水を与えたW群では、抗体価の低下は29日目より認められるようになり、HE群より早かった。しかもその程度は、HA群の方が顕著な傾向にあった。このように、既に抗原感作が成立し、抗体産生の見られる状態に対して、抗原の部分分解ペプチドの経口投与によって寛容を誘導しようとするとき、脂溶性成分の摂取は、その寛容の誘導を強く抑制することが示された。

【0050】〔実施例4〕実施例1と同様の試料溶液a液およびe液を調製した。

a液：乳清たん白質の12.5%水溶液

e液：乳清たん白質12.5%と大豆油1%を含む乳化液

【0051】各群10匹のマウスからなる2群(A, E群)に、飲料水として、対応するアルファベットの抗原液を7日間自由摂取させた。8日目より、摂取抗原の交差試験を行った。即ち、各群を群内で5匹づつ2グループに分け、群内の方のグループには、7日までと同じ抗原液を、他方のグループには、もう一方の群に与えていた抗原液を8日目からさらに14日間自由摂取させた

(Aa, Ae, Ea, Ee群)。摂取開始日より起算して8, 15, 22, 29, 43, 64日に尾静脈より採血し、血清中の抗-乳清たん白質抗体価をELISA法で測定した。

【0052】測定結果を、図4のグラフに示す。初めの7日間に抗原を水溶液で摂取したA群は、その後油脂とともに抗原を与えたAe群においても、Aa群と同様*

*に、特異抗体産生の上昇は認められなかった。逆に、初めの7日間に油脂とともに抗原を与えたE群は、その後油脂を含まない水溶液の抗原を与えたEa群においても、Ee群と同様に、15日目より特異抗体産生が認められた。

【0053】このように、抗原による初期感作のときに油脂が共存すると、免疫寛容の成立が著しく阻害されることが明らかとなった。これまでの結果から、免疫寛容を効果的に誘導するためには、脂溶性成分の摂取量を一定水準以下に控えるか、脂溶性成分と抗原の摂取の間に一定時間以上の間隔を設けることが必要と考えられ、以下に検討した。

【0054】〔実施例5〕試料溶液として、表1の8種類(e0, e1, e2, e3, e4, e5, e6, e7)を調製した。

【0055】

【表1】

表1 油脂濃度の異なる乳清たん白質試料液の組成

試料液名	乳清たん白質濃度 % (W/V)	大豆油濃度 % (W/V)	大豆油の投与量	
				g/kg体重
e 0	12.5	0	0	
e 1	12.5	25.0	2.0	
e 2	12.5	12.5	1.0	
e 3	12.5	6.25	0.5	
e 4	12.5	2.5	0.2	
e 5	12.5	1.25	0.1	
e 6	12.5	0.625	0.05	
e 7	12.5	0.25	0.02	

【0056】各群5匹のマウス(平均体重25g)からなる8群に、1匹当たり0.2mlのe0～e7の試料液を1日1回、7日間、胃ゾンデを用いて投与した(それぞれE0～E7群)。8日目からさらに14日間、全てのマウスに、最も油脂含量の多いe1試料液を自由摂取させた。投与開始日より起算して8, 15, 22, 29, 43, 64日に尾静脈より採血し、血清中の抗-乳清たん白質抗体価をELISA法で測定した。

【0057】測定結果を、図5のグラフに示す。初めの7日間に、抗原とともに与えた油脂量が体重kg当たり0.5g以上のE1～E3群では、15日目において抗体産生が認められた。その抗体価は、E1群で顕著であった。E2群とE3群の抗体価は、その後のe1試料液の自由摂取によって全マウスに認められるようになった。一方、初めの7日間に、抗原とともに与えた油脂量が体重kg当たり0.1g以下のE0群とE5～E7群では、その

後にe1試料液を与えても、特異抗体の産生は全マウスで認められなかった。

【0058】このように、摂取した抗原に対する抗体産生の程度は、初期感作期間における油脂の摂取量に強く依存することが示された。しかも、一定量以下であれば、寛容が優位に働き、その後に多くの油脂を抗原と同時に摂取しても、その寛容状態が維持されることが明らかとなった。

【0059】より詳細には、初期感作期間において、脂溶性成分の摂取量を一定の水準以下、即ち体重kg当たり0.1kg以下、好ましくは0.05g以下に抑えることによって、その後に脂溶性成分を抗原と同時に摂取しても、効果的に免疫寛容を誘導できることが示された。

【0060】〔実施例6〕下記の試料溶液を調製した。
a液：乳清たん白質の25%水溶液
o液：卵白アルブミン25%と大豆油50%を含む乳化液

50

e液：乳清たん白質12.5%と大豆油1%を含む乳化液
【0061】各群5匹のマウスからなる9群に、胃ゾンデを用いて、a液0.1mlを7日間、胃内投与した。このとき、a液投与時より起算して-8、-4、-2、-1、-0.5、0、+1、+2、+4時間目に相当する時刻に、e液0.1mlを胃内投与した(-8H群～+4H群)。マウスは、-8時間目より4時間目までの間絶食させ、固体食に由来する脂溶性成分の摂取を避けた。

【0062】その後15日目より14日間、全てのマウスにe液を自由摂取させた。この期間は、固体試料を自由に摂取させた。投与開始日より起算して8、15、22、29、43、64日目に尾静脈より採血し、血清中の抗-乳清たん白質抗体価をELISA法で測定した。

【0063】測定結果を、図6のグラフに示す。特異抗体の産生は、乳清たん白質抗原と油脂とを投与する時間の間隔が短いほど増大した。最大の亢進効果は、全期間を通じて同時に投与した0H群で認められた。一方、-8H、-4H、+2H、+4H群では、油脂を同時に投与した以降も含め、全期間を通して特異抗体の産生が認められなかつた。

【0064】このように、摂取した抗原に対する抗体産生の程度は、初期感作期間における抗原と油脂の摂取時間の差に依存することが示された。しかも、ある一定時間以上の間隔を保つと、寛容が優位に働き、その後に油脂を抗原と同時に摂取しても、一度成立した寛容状態は維持されることが示された。

【0065】より詳細には、初期感作期間に、抗原の摂取時より起算して一定の時間内、即ち抗原摂取の前4時間以内および後2時間以内、好ましくは、前8時間以内、後4時間以内の脂溶性成分の摂取を控えることにより、効果的に免疫寛容を誘導できることが示された。

【0066】〔実施例7〕マウスに摂取させる試料溶液として、以下の4種類を調製した。

w液：脱イオン水

h a液：分子量1万以下のカゼイン、乳清たん白質、卵白アルブミン、大豆たん白質のトリプシン水解物をそれぞれ3%づつ含む水溶液

h e液：分子量1万以下のカゼイン、乳清たん白質、卵白アルブミン、大豆たん白質のトリプシン水解物をそれぞれ3%づつと、大豆油2%とを含む乳化液

e液：カゼイン、乳清たん白質、卵白アルブミンおよび大豆たん白質をそれぞれ0.5%づつと、大豆油2%とを含む乳化液

【0067】h a液およびh e液における水溶液は、以下のようにして調製した。乳酸カゼイン(New Zealand Dairy Board, N.Z.)、分離乳清たん白質(Davisco International Inc., USA)、卵白アルブミン(和光純薬)、大豆たん白質(不二製油、大阪)の5%水溶液10kgをそれぞれ調製し、45°Cに加温後、3N水酸化ナトリウムによってpH8.0とした。これにブタトリプシン(PT

N 6.0S, NOVO, デンマーク)を基質に対し1重量%添加し、pH8.0、45°Cで攪拌しつつ3時間酵素反応を行つた。反応終了後、3N塩酸を用いてpH7.0に調整し、95°Cで10分間の加熱を行い、酵素を失活した。この酵素分解液を、分画分子量1万の限外濾過膜を使用した濾過装置にかけ、透過液を凍結乾燥した。これら分子量1万以下のトリプシン水解物それぞれを3%ずつ含有する水溶液を調製した。

【0068】各群5匹のマウスからなる3群(W, H 10 A, HE群)に、対応するアルファベットの試料溶液を1匹当たり0.2ml、1日1回の頻度で14日間、胃ゾンデを用いて投与した。15日目より14日間、飲料水の代わりにe液を全群に自由摂取させた。投与開始日より起算して15, 22, 29, 57日目に尾静脈より採血し、それぞれのたん白質に特異的な血清中の抗体価をELISA法で測定した。

【0069】測定結果を、図7のグラフに示す。脱イオン水を投与したW群の抗体産生は、e液に変更後14日目に、全てのたん白質に対して認められるようになった。

20 20 トリプシン水解物を油脂とともに投与したHE群の特異抗体価は、全てのたん白質について15日目でわずかに上昇し、e液変更後7日目より急上昇した。一方、トリプシン水解物を水溶液として与えたHA群の抗体価は、57日目までの全期間を通して、全てのたん白質について全く認められなかつた。

【0070】このように、抗原の部分分解ペプチドを寛容原として経口投与し、寛容を誘導しようとするとき、脂溶性成分の摂取は、抗原の種類によらず、免疫寛容の誘導を強く抑制することが示された。これに対し、脂溶性成分の摂取を控えた場合には、種類の異なる抗原の部分分解ペプチドの混合物であっても、経口投与することによって、効果的に寛容を誘導し得ることが示された。

30 【0071】〔実施例8〕マウスに摂取させる試料溶液として、以下の4種類を調製した。
w液：脱イオン水

h s液：分子量1万以下の乳清たん白質トリプシン、キモトリプシン、ババイン、ニュートラーゼ分解物をそれぞれ3%ずつ含む水溶液

h m液：分子量1万以下の乳清たん白質トリプシン+キモトリプシン+ババイン+ニュートラーゼ分解物を12%含む水溶液

e液：乳清たん白質2%と大豆油2%とを含む乳化液
【0072】h s液における乳清たん白質分解物は、以下のようにして調製した。トリプシン(PTN 6.0S, NOVO, デンマーク)、キモトリプシン(800S, NOVO)、ババイン(ババイン W-40, 天野製薬、名古屋)およびニュートラーゼ(0.5L, NOVO)のそれぞれの酵素に対して、分離乳清たん白質(Davisco International Inc., USA)の5%水溶液10kgを調製し、45°Cに加熱後、3N水酸化ナトリウムによってpH8.0とした。

【0073】これに、上記各酵素を基質に対して1重量%となるように別々に添加し、攪拌しながらpH8.0、45°Cで3時間酵素反応を行った。反応終了後、3N塩酸を用いてpH7.0に調整し、95°C、10分間の加熱を行い、酵素を失活した。この酵素分解液を分画分子量1万の限外濾過膜を使用した濾過装置にかけ、透過液を凍結乾燥した。これら分子量1万以下の酵素分解物をそれぞれ3%ずつ含む水溶液を調製した。

【0074】一方、HM液における乳清たん白質分解物は、以下のようにして調製した。分離乳清たん白質(Da visco International Inc., USA)の5%水溶液10kgを調製し、45°Cに加熱後、3N水酸化ナトリウムによってpH8.0とした。これに、トリブシン(PTN 6.0S, NOVO, デンマーク)、キモトリブシン(800S, NOVO)、ババイン(ババイン W-40, 天野製薬, 名古屋)およびニュートラーゼ(0.5L, NOVO)を、基質に対してそれぞれが1重量%となるように添加し、攪拌しながらpH8.0、45°Cで3時間酵素反応を行った。反応終了後、3N塩酸を用いてpH7.0に調整し、95°C、10分間の加熱を行い、酵素を失活した。この酵素分解液を分画分子量1万の限外濾過膜を使用した濾過装置にかけ、透過液を凍結乾燥した。これら分子量1万以下の酵素分解物を12%含む水溶液を調製した。

【0075】各群5匹のマウスからなる3群(W, HS, HM群)に、対応するアルファベットの試料溶液を1匹当たり0.2ml、1日1回の頻度で14日間、胃ゾンデを用いて投与した。15日目より14日間、飲料水の代わりにe液を全群に自由摂取させた。投与開始日より起算して15, 22, 29, 57日目に尾静脈より採血し、乳清たん白

質に特異的な血清中の抗体価をELISA法で測定した。

【0076】測定結果を、図8のグラフに示す。脱イオン水を投与したW群の抗体産生は、e液に変更後14日目に認められるようになった。異なる酵素による処理を施された分解物を投与したHM群の抗体産生は、57日目までの全期間を通じて全く認められなかった。同様に、それぞれの酵素分解物の混合物を投与したHS群の特異抗体価も、57日目までの全期間を通じて全く認められなかった。

【0077】このように、2種以上の酵素を同時、または連続して使用し、交差反応によって調製した部分分解ペプチドは、経口投与による免疫寛容の誘導に効果的であることが示された。酵素の性質によっては、それ自身単独で酵素反応を終了し、失活後、混合物としても有効であることが示された。

【0078】【実施例9】免疫寛容誘導食品キットの一例として、表2に示すキットAおよびキットBを調製した。キットAは脂溶性成分不含の抗原不含組成物であり、キットBは、免疫寛容の誘導を望む目的抗原を含む、脂溶性成分不含の組成物である。このキットAおよびBでは、糖質、ミネラル類およびビタミン類を強化したものを使用しているが、これらの強化栄養成分は、必要に応じて調製することができる。キットの形状も粉末、液体に限定される必要はなく、用途に応じてタブレット、カプセル等であっても構わない。また、本免疫寛容誘導食品キットは、免疫寛容誘導剤キットとしても使用可能である。

【0079】

【表2】

表2 免疫寛容誘導キットAとBの組成

成 分	キットA		キットB	
	乾燥重量100g当たり	100ml当たり	乾燥重量100g当たり	100ml当たり
更衣紙(8×6.38) g	0	0	24.4	3.0
脂肪 g	0	0	0	0
炭水化物 g	86.7	0.0	73.2	9.0
(乳糖) g	(43.0)	(4.0)	(32.5)	(4.0)
(可溶性多糖類) g	(53.7)	(5.0)	(40.7)	(5.0)
灰分 g	3.2	0.3	2.4	0.3
エネルギー kcal	387	36	390	48
ビタミンA IU	2580	240	1850	240
ビタミンB1 μg	430	40	325	40
ビタミンB2 μg	490	60	490	60
ビタミンB6 μg	645	40	325	40
ビタミンB12 μg	3.2	0.3	2.4	0.3
ビタミンC mg	65	6	50	6
ビタミンD IU	540	50	400	50
ビタミンE mg	6.4	0.6	5	0.6
ビタミンK μg	38	3.5	28	3.5
パントテン酸 mg	3.2	0.3	2.4	0.3
ナイアシン mg	8.6	0.8	6.5	0.8
葉酸 μg	100	10	80	10
イノシトール mg	38	3.5	28	3.5
タウリン mg	43	4	32	4
カルシウム mg	540	50	400	50
マグネシウム mg	65	6	50	6
カリウム mg	750	70	570	70
ナトリウム mg	260	24	195	24
リン mg	300	28	230	28
鉄素 mg	450	42	340	42
鉄 mg	7.5	0.7	6	0.7
錫 μg	480	45	365	45
亜鉛 mg	4.3	0.4	3.3	0.4
マンガン μg	97	9	70	9

【0080】免疫寛容誘導組成物であるキットBは、単独で用いることもできるが、キットBの投与前4時間以内と投与後2時間以内、好ましくは投与前8時間以内と投与後4時間以内の脂肪摂取量が、体重1kg当たり0.1g、好ましくは0.05g以下を維持できない場合には、キットAと組み合わせて使用することができる。

【0081】キットAは、母乳栄養児、あるいはアレルギー疾患用ミルクで哺育している人工栄養児や母乳との混合栄養児にキットBを与える、経口免疫寛容を誘導しようとする場合に有用である。即ち、キットBを与える前4時間以内、後2時間以内に授乳が必要な場合において、その乳が脂溶性成分に富む母乳あるいはアレルギー疾患用ミルクである場合には、それらに代えてキットAを与えることにより幼児の空腹を満たし、あるいは栄養補給を行うことができ、キットBを与える前4時間以内、後2時間以内、好ましくは前8時間以内、後4時間以内における脂肪の摂取を確実に回避せしめることができとなる。このようにキットAを利用することによっ

て、キットBを用いた寛容誘導のための時間帯以外は、自由に母乳栄養を与えることが可能となる。

【0082】

【発明の効果】本発明によれば、免疫寛容を効果的に誘導することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】マウス血清抗-乳清たん白質抗体のELISA分析の結果を示すグラフである。

【図2】大豆油含有または不含の乳たん白質を摂取したマウスの血清特異抗体値の経日変化を示すグラフである。

【図3】調製粉乳摂取後にペプチド溶液を摂取したマウスの抗-乳清たん白質抗体値の経日変化を示すグラフである。

【図4】乳清たん白質の水溶液と乳化液とを交差摂取させたマウスの血清抗-乳清たん白質抗体値の経日変化を示すグラフである。

【図5】乳清たん白質の初期投与時に異なる量の大豆油

40

を投与したマウスの血清抗-乳清たん白質抗体価の経日変化を示すグラフである。

【図6】時間差を設けて乳清たん白質水溶液と大豆油を投与したマウスの血清抗-乳清たん白質抗体価の経日変化を示すグラフである。

【図7】免疫対応原として大豆油含有又は不含の混合たん白質酵素分解物を摂取したマウスの血清特異抗体価の経日変化を示すグラフである。

【図8】免疫対応原として乳清たん白質酵素分解物を摂取したマウスの血清抗-乳清たん白質抗体価の経日変化を示すグラフである。

【図1】

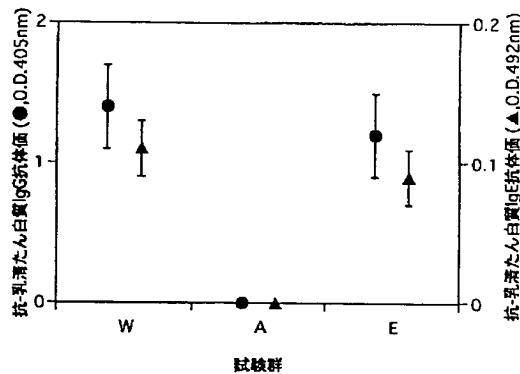


図1. マウス血清抗-乳清たん白質抗体のELISA分析

【図2】

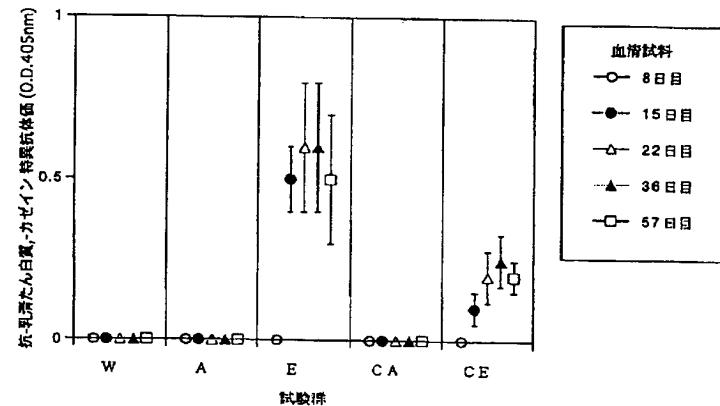


図2. 大豆油含有又は不含の乳たん白質を摂取したマウスの血清特異抗体の経日変化

【図3】

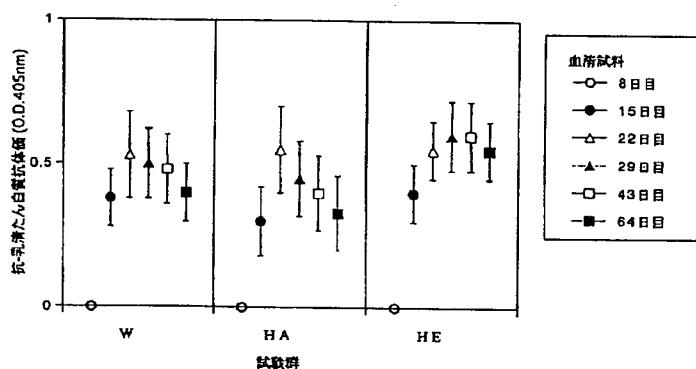


図3. 調製粉乳摂取後にペプチド溶液を摂取したマウスの抗-乳清たん白質抗体値の経日変化

【図4】

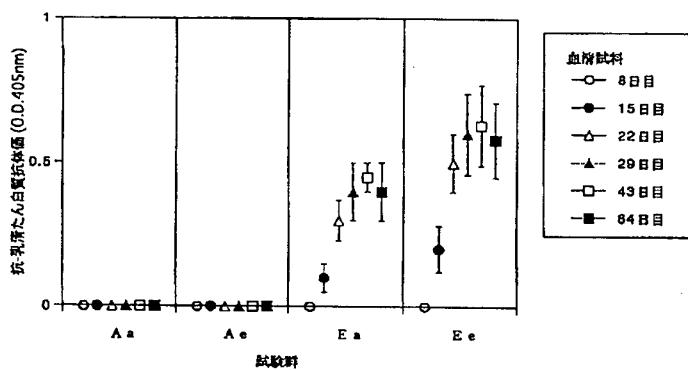


図4. 乳清たん白質の水溶液と乳化液を交差摂取させたマウスの血清抗-乳清たん白質抗体値

【図7】

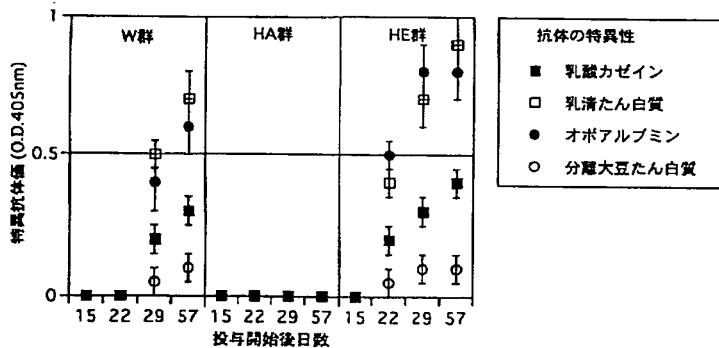


図7. 寛容原として大豆油含有又は不含の混合たん白質分解物を摂取したマウスの血清抗体値の経日変化

【図5】

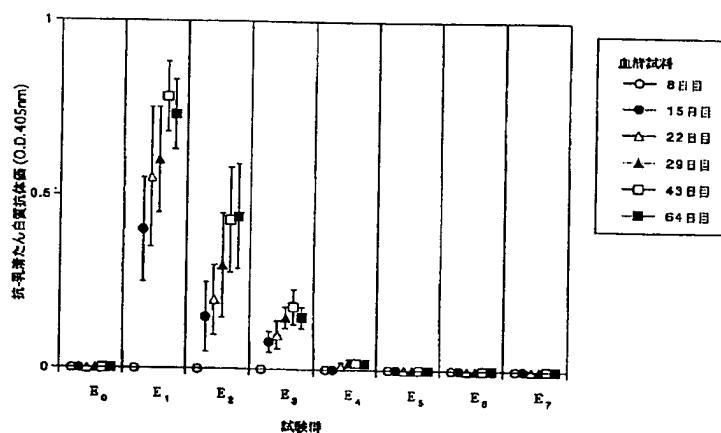


図5. 乳脂たん白質の初期投与時に異なる量の大豆油を投与したマウスの血清特異抗体価の経日変化

【図6】

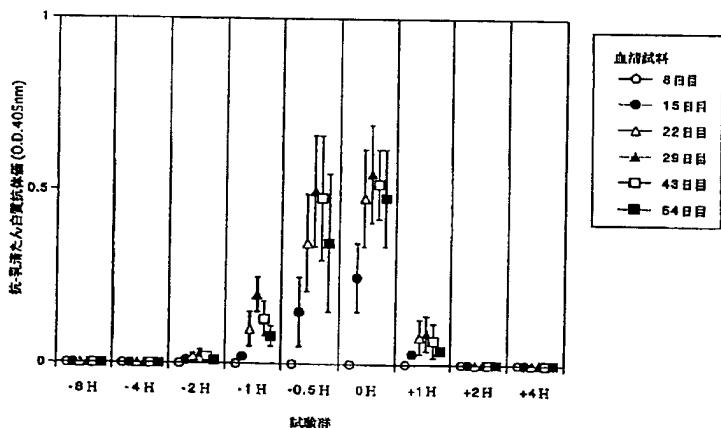


図6. 時間差を設けて乳脂たん白質水溶液と大豆油を投与したマウスの血清特異抗体価の経日変化

【図8】

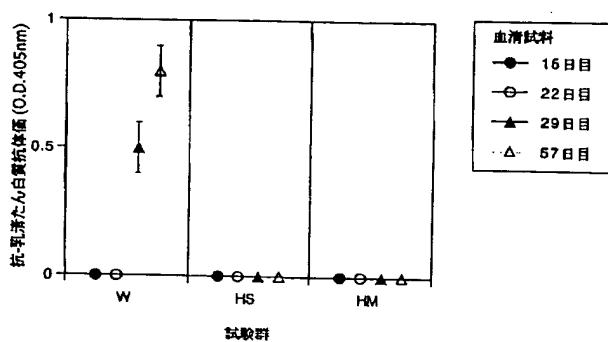


図8. 寛容原として乳清たん白質酵素分解物を摂取したマウスの血清特異抗体値の経日変化

フロントページの続き

(72)発明者 桑田 有
 東京都東村山市栄町1-21-3 明治乳業
 株式会社栄養科学研究所内